



## 矯正学的歯の移動中の破骨細胞形成および破歯細胞形成におけるTNF- $\alpha$ 反応細胞の検討

著者	小川 紗衣香
号	52
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯博第878号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00130032">http://hdl.handle.net/10097/00130032</a>

氏 名（本籍）： 小 川 紗衣香（栃木県）

学 位 の 種 類： 博 士 （ 歯 学 ）

学 位 記 番 号： 歯 博 第 8 7 8 号

学位授与年月日： 令和2年3月25日

学位授与の要件： 学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻： 東北大学大学院歯学研究科（博士課程）歯科学専攻

学位論文題目： 矯正学的歯の移動中の破骨歯細胞形成および破骨歯細胞形成における  
TNF- $\alpha$  反応細胞の検討

論文審査委員：（主査）教授 齋 藤 正 寛  
教授 笹 野 泰 之 教授 溝 口 到

## 論文内容要旨

近年、矯正用材料の改良、歯科矯正用アンカースクリュー等の開発により、治療期間の短縮が可能となってきた。さらなる治療期間の短縮を行うには、生体反応（骨吸収および骨添加）をコントロールすることが重要であると考えられる。また、矯正治療の問題点として歯根吸収がある。これらの問題点の解決のためには、歯の移動のメカニズムを解明することが必要であり、特に破骨細胞の働きを明らかにすることが重要である。矯正学的歯の移動の際、圧迫側には破骨細胞形成が誘導され、骨を吸収し歯が移動する。我々は、現在までにTNFレセプター欠損 (TNF receptor 1 and 2 deficient : KO)マウスを用いた研究で矯正学的歯の移動は、TNF- $\alpha$  による破骨細胞形成が重要であることを見いだしている。破骨細胞形成に直接関与している細胞として、破骨細胞前駆細胞であるマクロファージ、破骨細胞分化必須誘導因子であるRANKLを発現する間質細胞およびT細胞がある。本研究の目的は、KOマウスおよび野生型 (Wild Type :WT)マウスのそれぞれの骨髄細胞をお互いのマウスに骨髄移植することで作製できるキメラマウスを用いて、矯正学的歯の移動時に誘導される破骨細胞形成および破骨細胞形成において、どの細胞がTNF- $\alpha$  と反応し重要な役割を演じているかを*in vivo*で解明することである。

キメラマウスは、WTマウスおよびKOマウスを使用して、それぞれに致死量の $\gamma$ 線照射を行い、それぞれの骨髄細胞を注入し骨髄移植をすることで作製する。致死量の $\gamma$ 線照射を行うとマクロファージを含む骨髄細胞は死滅するが、間質細胞は生き続けるためドナーのマウスの骨髄細胞を移植すると、マクロファージはドナー由来で間質細胞はホスト由来のキメラマウスが作製できる。この方法を用いて、WT>WT, KO>WT, WT>KO, KO>KOの4種類のキメラマウスを作成した。また、抗CD4抗体および抗CD8抗体を用いて、これらのマウスからT細胞を除去した。これらのキメラマウスに対して矯正学的歯の移動を行った。12日間歯の移動を行った後、歯の移動距離、歯槽骨上のtartrate-resistant

acid phosphatase (TRAP)陽性細胞 (破骨細胞)数および歯根上のTRAP陽性細胞 (破歯細胞)数をカウントした。その結果、WT>KOおよびKO>KOマウスの矯正学的歯の移動量および圧迫側の破骨細胞数、破歯細胞数は、WT>WTおよびKO>WTマウスよりも有意に少なかった。このように間質細胞にTNFレセプター (TNFR)が存在する場合に、歯の移動量、破骨細胞および破歯細胞数が有意に多かった。

これらの結果より、TNF- $\alpha$ に反応する間質細胞が矯正学的歯の移動中の破骨細胞形成および破歯細胞形成に重要であり、矯正学的歯の移動および歯根吸収に大きく関与していることが示された。

## 審査結果要旨

近年の矯正用治療材料の改良、歯科矯正用アンカースクリューの開発により治療期間の短縮が可能となった。さらなる治療期間の短縮を行うには、生体反応をコントロールすることが重要であると考えられる。矯正治療の問題点として破歯細胞による歯根吸収がある。この問題を解決するためには歯の移動メカニズムを知る必要性があり、とくに破骨細胞働きを明らかにする必要性がある。

歯根吸収は矯正治療中の望ましくない副作用として捉えられている。そのメカニズムは未だに不明だが、治療期間、矯正力の特性などの治療に関わる因子の他に、歯根形態、年齢、歯周組織の状態、遺伝、骨代謝などの患者自身に関わる因子も関連すると考えられている。歯根吸収に主に働くのが破歯細胞であり、矯正移動における活性化機構は明らかにされていない。

これまで矯正治療において圧迫側に破骨細胞が出現することが知られている。この時に破骨細胞の活性化にTNF- $\alpha$ が重要な働きをしていることが報告されてきている。破骨細胞は単球由来のマクロファージに由来し、骨芽細胞とT細胞が発現するreceptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL)が直接分化に関与する。しかし矯正移動において破骨細胞形成に関わる細胞はまだ同定されていない。

本研究ではこれらの問題にアプローチするために、野生型 (WT) と遺伝子改変マウス (KO) に $\gamma$ 線照射を用いて、骨髓細胞を死滅させ、その後WTあるいはKOマウスの骨髓移植を行い、由来の異なる骨髓細胞と間質細胞から構成されるキメラマウスを作製した。このキメラマウスに矯正力を付加して、その時に出現する破骨細胞および破歯細胞に及ぼす影響を解析した。上記の手法を用いてTNF- $\alpha$ 受容体欠損マウス (TNF- $\alpha$  RKO) とWTのキメラマウスを用いて解析を行った。最初に抗CD 4抗体、抗CD 8抗体を用いてT細胞を除去したところ、歯の移動、破骨細胞および破歯細胞の出現には影響を及ぼさないことから、この実験系においてT細胞は関与しないことが判明した。次にキメラマウスの解析を行なったところ、TNF- $\alpha$  RKOの間質細胞とWTの骨髓細胞で歯の移動、破骨細胞・破歯細胞の出現が有意に減少することが判明した。この結果より、矯正移動においてTNF- $\alpha$ は間質細胞を介してRANKLの発現を誘導することで破骨細胞・破歯細胞を動員して、歯を移動させている可能性が示された。

本研究は矯正学分野において臨床的に有用な情報を得ていることから、本審査申請に相応しい論文であり、矯正学における学術的意義も大きいと考えられる。本研究の成果は、歯根吸収解明に繋がる可能性を示唆しており、学術的意義も大きいと考えられる。本研究の成果は新たな矯正治療技術の開発に寄与するものであり、歯科全般の臨床領域に学術的貢献をし得ることから 博士 (歯学) の学位論文として相応しいと判断する。